

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 35/78

A61P 19/10

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00101246.0

[43] 公开日 2001 年 8 月 3 日

[11] 公开号 CN 1306837A

[22] 申请日 2000.1.22 [21] 申请号 00101246.0

[71] 申请人 广东医学院医药科技开发中心

地址 524023 广东省湛江市文明东路 2 号

[72] 发明人 吴 铁 雷 燎 李青南 谢 华
张志平 陈志东 傅玉萍

权利要求书 1 页 说明书 4 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 何首乌及其提取物防治骨质疏松症的新用途

[57] 摘要

本发明公开了何首乌及其提取物防治骨质疏松症的新用途,何首乌为蓼科植物何首乌 *Polygonum multiflorum* Thunb 的根块,通过现代科学的工艺,将其制成含一定有效成份的浓缩液、片剂、冲剂、胶囊剂和注射剂,经动物实验证明有非常显著的抗骨质疏松作用,提示本品可作为雌激素的代用品用于临床各种骨质疏松症的预防和治疗。

ISSN 1008-4274

知识产权出版社出版

00.01.25

权 利 要 求 书

1、何首乌及其提取物在制备用于防治骨质疏松症的制剂中的应用。

000125

说 明 书

何首乌及其提取物防治骨质疏松症的新用途

本发明涉及中药何首乌及其提取物防治骨质疏松症的新用途。

骨质疏松症是危害人类健康的重要疾病之一，随着我国人口的老年化，绝经期后的骨质疏松症和原发性骨质疏松症的病人日益增多，据统计，今年我国 60 岁以上的人群已达到 1.2 亿人，这些人群是骨质疏松症的高发人群。此外，很多疾病也可引起继发性骨质疏松，特别是糖尿病、甲状旁腺疾病、甲亢、慢性肾小球肾炎、慢性肾盂肾炎等所致的肾性骨营养不良等多种疾病均可导致骨质疏松症，此外，药物性特别是长期应用肾上腺糖皮质激素、抗癌化疗药、维甲酸等，也可导致严重的骨质疏松症，因此，骨质疏松的防治成为一个急待解决的重要课题。

本发明的任务是从传统中药中寻找出一种具有防治骨质疏松的中药，将其用科学的工艺提取有效成份，做成制剂，用于防治骨质疏松症，该制剂既能阻止骨质的丢失，又能促进新骨的形成，为解决骨质疏松的防治难题提供新的途径。

解决这一任务的途径是这样实现的，选取传统的中药何首乌，将其通过下述工艺制作成中药片剂、冲剂、胶囊剂或注射剂，供临床骨质疏松症的患者服用，可有效地预防骨质疏松症的发生和发展。

何首乌为蓼科植物何首乌 *Polygonum multiflorum* Thumb 的块根，祖国医学认为其有补肝肾、益精血、乌须发、强筋骨等作用，临床常用于治疗血虚、萎黄、眩晕耳鸣、须发早白、腰膝酸软、肢

体麻木、崩漏带下、久疟体虚等，现代药理学研究也证明本品有显著的抗衰老作用，抗氧化作用，增强细胞免疫作用；降血脂及抗动脉粥样硬化作用，但何首乌是否有抗骨质疏松作用一直没有人研究，经文献检索，何首乌或何首乌的有效成份提取物防治骨质疏松作用国内外均未见文献报道。

何首乌及其提取物的制备工艺如下：

工艺一：何首乌提取液，何首乌选自产地为广东德庆的制首乌，用传统工艺水提三次，过滤，浓缩，最后制成含生药 100% 的浓缩液，该浓缩液可作为中药抗骨质疏松口服液供应临床或实验应用。

工艺二：何首乌片，取何首乌按中国药典中关于中药片剂的制作工艺制成何首乌片剂，供临床作为防治骨质疏松的制剂应用。

工艺三：何首乌蒽醌类化合物的提取，取何首乌若干公斤按蒽醌类化合物的提取工艺进行提取，得何首乌总蒽醌类化合物，得率约为 1.1%，这类化合物主要含有大黄素（*emodiu*），大黄酚（*chrysophanol*）及大黄酸（*rhein*），此外，还有大黄素甲醚（*physcion*）、大黄酚蒽酮（*chrysophanic acid anthrone*）等，用上述蒽醌类化合物制成的何首乌素片、何首乌素胶囊、何首乌素冲剂和何首乌注射液，对老年性骨质疏松症和绝经期后骨质疏松症有良好的疗效。

工艺四：大黄素片剂及注射液的制备工艺，取何首乌按大黄素的提取工艺提取大黄素，并按中国药典 95 版一部关于片剂或注射剂的工艺要求分别作成大黄素片及大黄素注射液，供临床应用。

以上四种工艺制得的何首乌制剂，均无毒性和副作用，可供病人长期服用，对老年性骨质疏松和绝经期后骨质疏松患者有较好的

预防作用和治疗作用，对其他原因的骨质疏松症也有较好的预防作用。

实施例一：

取 3 月龄 SD 大白鼠，用去卵巢的方法建立大白鼠骨质疏松模型，给予首乌提取液（100%，5g/kg），空白对照组用生理盐水，阳性对照组采用己烯雌酚 20.5 μ g/kg，另设假手术对照组，每组 9 例，连续给药 3 个月，取大鼠右侧胫骨近端进行不脱钙骨制片，用骨组织形态计量学的方法测量并计算，求得各组药物对大鼠胫骨上段骨组织形态学静态参数见表 1。

表 1 首乌对大鼠胫骨上段骨组织形态学静态参数的影响 ($\bar{X} \pm SD$)

| 组 别 | 骨小梁面积 %Tb.Ar | 骨小梁厚度 Tb.Th(μ m) | 骨小梁密度 Tb.N(#/mm) | 骨小梁间隙 Tb.Sp(μ m) |
|-----------|------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|
| A.对照组 | 26.73 \pm 7.00 | 61.31 \pm 8.92 | 4.50 \pm 1.34 | 208.8 \pm 183.7 |
| B.去卵巢组 | 9.24 \pm 2.84 | 56.88 \pm 5.05 | 1.63 \pm 0.63 | 603.97 \pm 206.73 |
| 变化率 A (%) | -65** | -7 | -64** | 189*** |
| C.首乌组 | 14.3 \pm 4.21 | 61.0 \pm 7.33 | 2.32 \pm 0.47 | 384.98 \pm 92.97 |
| 变化率 A (%) | -46** | 0 | -48* | 84** |
| 变化率 B (%) | 55** | 7 | 43** | -36** |
| D.己烯雌酚组 | 21.08 \pm 6.79 | 54.23 \pm 6.91 | 3.84 \pm 0.96 | 223.54 \pm 81.37 |
| 变化率 A (%) | -21 | -12 | -15 | 7 |
| 变化率 B (%) | 128** | -5 | 136** | -63** |

从表 1 结果可见，大鼠去卵巢后，骨小梁面积减少 65%，骨小梁密度减少 64%，而骨小梁间隙增加了 189%，呈现出显著的骨质疏松特征，而去卵巢大鼠加服首乌，则其骨小梁面积与去卵巢组相

比，有明显的增加，增加了 55%；骨小梁密度增加了 43%，而骨小梁间隙则减少了 36%，各组指标比较，差异非常显著，提示了首乌有显著的预防去卵巢后大鼠骨质疏松的作用，但与西药雌激素相比，其抗骨质疏松作用不及己烯雌酚。虽然己烯雌酚在临床上作为雌激素用于防治绝经期后骨质疏松已得到普遍的承认，但由于本品与其他雌激素一样，长期服用都有增加宫颈癌、乳腺癌和子宫内膜癌的风险，故使其应用受限，本研究也证明，应用己烯雌酚后，大鼠的子宫重量明显升高，这是其不良反应的征兆。而应用首乌则无此作用，说明了首乌长期应用对子宫无不良反应，不会产生宫颈癌等风险，鉴于首乌及其制剂在我国数百年来的应用和临床实践，业已证明其没有毒副作用，且有降血脂、抗氧化、抗衰老等作用，因此，首乌及首乌提取物有望成为人类预防和治疗骨质疏松症的新药。

DIALOG(R)File 344:Chinese Patents Abs
(c) 2003 European Patent Office. All rts. reserv.

4276836

**APPLICATION OF RADIX POLYGONI MULTIFLORI AND ITS EXTRACT
IN PREVENTING
AND TREATING OSTEOPOROSIS**

Patent Assignee: MEDICINE SCIENCE & TECHNOLOGY (CN)

Author (Inventor): TIE WU (CN); LIAO CUI (CN); QINGNAN LI (CN)

Number of Patents: 000

Patent Family:

| CC Number | Kind | Date |
|-----------|------|------|
|-----------|------|------|

| | | |
|------------|---|------------------|
| CN 1306837 | A | 20010808 (Basic) |
|------------|---|------------------|

Application Data:

| CC Number | Kind | Date |
|-----------|------|------|
|-----------|------|------|

| | | |
|-----------------|---|----------|
| * CN 2000101246 | A | 20000122 |
|-----------------|---|----------|

Abstract: The present invention discloses the application of Polygonum multiflorum such as Polygonum multiflorum Thunb, and its extract in preventing and treating osteoporosis. Through modern technological process, Radix Polygoni Multiflori is prepared into concentrate, tablet, granule, capsule and injecta containing certain amount of effective components. Animal experiment shows that Radix Polygoni Multiflori and its extract have obvious osteoporosis resisting effect, so that they may be used to replace estrogen in the clinical application.

IPC: A61K-035/78; A61P-019/10

11-11-11

11-11-11

11-11-11

11-11-11

11-11-11